

ФАРМАКОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Т.В. Трухачева¹, О.В. Савинова², Н.И. Павлова², Л.В. Дьячкова¹, Е.И. Бореко²

ИЗУЧЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТИ СОЧЕТАНИЙ АЦИКЛОВИРА, ЦИКЛОЦИТИДИНМОНОФОСФАТА И БУТАМИНОФЕНА

¹РУП «Белмедпрепараты», г. Минск

²ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», г. Минск

Выполнено сравнительное изучение степени противовирусной активности сочетаний субстанций ацикловира, циклоцитидинмонофосфата (модифицированного нуклеозида) и бутаминофена в отношении вариантов вируса герпеса простого в экспериментах на культуре клеток. Установлен синергизм противовирусного действия сочетаний ацикловира и бутаминофена; циклоцитидинмонофосфата и бутаминофена. На основе результатов исследования проведен подбор оптимальных количественных соотношений действующих веществ для суммации и усиления противовирусного действия. Полученные данные являются экспериментальным обоснованием разработки новых комбинированных противогерпетических мазевых лекарственных средств, целью создания которых является повышение эффективности и безопасности противовирусной терапии.

Ключевые слова: вирус герпеса простого, лекарственная устойчивость, ацикловир, нуклеозид, бутаминофен, синергизм, резистентность.

ВВЕДЕНИЕ

Среди вирусных заболеваний особое место занимают герпетические инфекции, представляющие серьезную медико-социальную проблему [1].

Современная медицина располагает значительным арсеналом противовирусных лекарственных средств лечения герпетических инфекций. Одним из наиболее эффективных и чаще всего применяемых в медицинской практике противогерпетических лекарственных средств (ЛС) является ацикловир (ациклогуанозин) (рисунок 1).

Ингибируя вирусную ДНК-полимеразу, ацикловира трифосфат блокирует синтез вирусной ДНК [2, 3]. ЛС обладает очень низкой токсичностью, так как не действует на ДНК-полимеразу клеток человека и неак-

тивен в здоровых клетках.

Широкое применение ЛС на основе ацикловира привело к возникновению ацикловир-резистентных штаммов вируса, что существенно снижает возможности в терапии больных, страдающих герпесвирусными заболеваниями.

В настоящее время во многих лабораториях проводятся исследования, направленные на поиск соединений, проявляющих антигерпетические свойства. К числу таких соединений относятся бутаминофен и циклоцитидинмонофосфат [4, 5].

Бутаминофен (2-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-N-фенил-анилин) – антиоксидант фенольной природы, обладающий противовирусной активностью (рисунок 2).

В настоящее время выпускается мазевая форма бутаминофена (Бутаминофен 2 %,

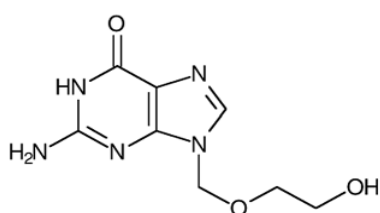


Рисунок 1 – Структурная формула ацикловира

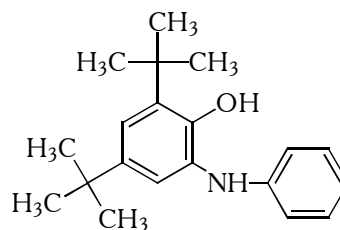


Рисунок 2 – Структурная формула бутаминофена

мазь, рег. уд. МЗ РБ № 06/09/941). Получение субстанции бутаминофена и состав его мажевой формы защищены патентами Республики Беларусь [6, 7].

Бутаминофен обладает противовирусной активностью при лечении герпетических заболеваний кожи и слизистых оболочек (герпес простой, опоясывающий, герпес половых органов), способствует быстрому купированию воспалительного процесса, снижает зуд, отек, гиперемию, ускоряет образование корок, препятствует появлению свежих высыпаний [3].

Циклоцитидинмонофосфат (2,2'-ангидро-D-арабинофуранозил-цитозин-5'-монофосфат моногидрат) является синтетическим аналогом пуринового нуклеозида (рисунок 3). Эффективен в отношении вирусов: Herpes simplex I и II, Varicella Zoster [3, 5].

На основе циклоцитидинмонофос-

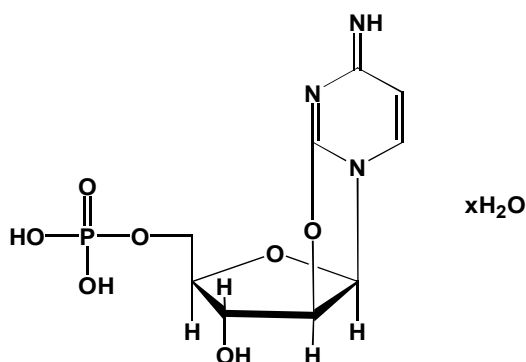


Рисунок 3 – Структурная формула циклоцитидинмонофосфата

фата (ц-ЦМФ) выпускается ряд мажевых ЛС: нуклеавир 5%, мазь (рег. уд. МЗ РБ № 04/10/1150) [8] и нуклеавир, глазная мазь (рег. уд. МЗ РБ 06/08/1290) [3].

При изучении противовирусной активности на культуре клеток было установлено, что по степени выраженности противовирусного эффекта ц-ЦМФ и бутаминофен активнее ацикловира и фосфоноуксусной кислоты (ФК) в тех случаях, когда инфицирование происходит ацикловир-устойчивым или ФК-устойчивым вариантами вируса герпеса. Это является существенным преимуществом ц-ЦМФ и бутаминофена [4, 5].

В ходе клинических испытаний мази бутаминофеновой 2% было показано, что эффективность терапии повышается при совместном применении с мазью ацикловира [3].

Становится очевидной важность исследований, направленных на создание новых противогерпетических средств. С одной стороны, это поиск новых химических со-

единений, угнетающих вирусспецифические процессы и обладающих различными механизмами противовирусной активности. С другой стороны, это создание комбинированных средств на основе известных фармацевтических субстанций с тем, чтобы обеспечить синергизм противогерпетической активности и оказать воздействие на возбудителей герпетической инфекции с развившейся устойчивостью к ацикловиру. В литературе описана возможность ингибирования штаммов вируса герпеса простого I типа, устойчивых к действию ацикловира, фосфоноуксусной кислоты или их комбинации, путем сочетанного применения трех средств, имеющих различный механизм действия и способных ингибировать репродукцию ацикловир-резистентного вируса: аденинарибозид, рибавирина и фосфономуравьиной кислоты; ксилоарабинозида, рибавирина и фосфономуравьиной кислоты и др. [9].

Основной целью нашей работы является изучение противовирусной активности сочетаний ацикловира, ц-ЦМФ и бутаминофена, а также подбор оптимальных количественных соотношений действующих веществ, достаточных для суммации и усиления противовирусного действия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования использовали зарегистрированные субстанции ацикловира (рег. уд. МЗ РБ № 735/05/10), циклоцитидинмонофосфата (рег. уд. МЗ РБ № 07/07/702), бутаминофена (рег. уд. МЗ РБ № 06/08/935). Субстанции предварительно анализировали с целью подтверждения их соответствия требованиям действующей нормативной документации (НД).

В работе была использована субстанция Ацикловир серии А041213, производитель «Zhejiang Charioteer Pharmaceutical Co. Ltd.», Китай. В соответствии с требованиями НД субстанция представляет собой белый или почти белый кристаллический порошок, малорастворимый в воде, легко растворимый в диметилсульфоксиде, практически нерастворимый в спирте этиловом 96 %. Растворим в разведенных растворах минеральных кислот и щелочей.

Содержание основного вещества и допустимый предел гуанина в субстанции определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [10]. Хроматографирование проводили на жидкостном хроматографе с УФ-детектором. Использовали колонку размером 250 x 4,6 мм, заполненную силикагелем октадецилсилильным для хроматографии (размер ча-

стиц - 5 мкм). Подвижная фаза – смесь уксусной кислоты ледяной и воды в соотношении 1:1000. Скорость подвижной фазы – 3,0 мл/мин, детектирование осуществляли при длине волны 254 нм, объем вводимой пробы – 20 мкл. В качестве растворов сравнения использовали растворы фармакопейных стандартных образцов (ФСО) ацикловира и ФСО гуанина. Содержание ацикловира в субстанции должно быть не менее 98,5 % и не более 101,0 % в пересчете на безводное вещество. Допустимый предел гуанина – не более 0,7 %.

Для определения суммы сопутствующих примесей использовали метод тонкослойной хроматографии (ТСХ) [10] с применением для анализа ТСХ пластинки со слоем силикагеля F₂₅₄ (Kieselgel 60 F₂₅₄ фирмы «Merck», Германия) и смеси растворителей: хлороформ – метанол – аммиака раствор концентрированный (80:20:20). Суммарное содержание сопутствующих примесей, оцененное по интенсивности окраски пятен, видимых в ультрафиолетовом (УФ) – свете, в сравнении с пятнами на хроматограммах растворов сравнения, должно быть не более 1,0 %. Воду в субстанции ацикловира определяли полумикрометодом (не более 6 %) [10].

Для анализа использовали субстанцию Циклоцитидинмонофосфат серии 010705, производитель РУП «Белмедпрепараты». В соответствии с требованиями фармакопейной статьи субстанция представляет собой белый мелкокристаллический порошок без запаха, растворимый в воде, очень малорастворимый в спирте этиловом 96 %, практически нерастворимый в хлороформе.

Содержание основного вещества в субстанции определяли методом абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области [10] путем измерения величины оптической плотности испытуемого раствора в максимуме поглощения при длине волны 262 нм и с учетом удельного показателя поглощения ц-ЦМФ при этой длине волны. Содержание ц-ЦМФ должно быть от 98,0 % до 101 % в пересчете на сухое вещество.

Посторонние примеси в субстанции определяли методом ТСХ с использованием пластинки со слоем целлюлозы для хроматографии F₂₅₄ и смеси растворителей: бутанол – кислота уксусная ледяная – вода (5:2:3). На хроматограмме испытуемого раствора, кроме основного пятна, допускается наличие дополнительного пятна, не превышающего по величине и интенсивности окраски пятна раствора сравнения (не более 2 %).

Для определения потери в массе при высушивании навеску субстанции ц-ЦМФ сушили при температуре от 90°C до 95°C (не

более 3 %) [10].

В эксперименте использовали субстанцию Бутаминафен серии 020205, производитель РУП «Белмедпрепараты». Субстанция представляет собой кристаллический или мелкокристаллический порошок белого или белого с желтоватым или сероватым оттенком цвета, легкорастворимый в хлороформе и эфире, умеренно растворимый в гексане и спирте этиловом 96 %, практически нерастворимый в воде.

Для определения содержания основного вещества в субстанции применяли метод абсорбционной спектрофотометрии в УФ-области при длине волны 280 нм. Для расчета количественного содержания бутаминафена в субстанции использовали молярный показатель поглощения бутаминафена при длине волны 280 нм. Содержание бутаминафена должно быть от 95,0 % до 102 % в пересчете на сухое вещество.

Присутствующий в субстанции в качестве примеси анилин (не более 0,005%) определяли методом газовой хроматографии (ГХ) на газовом хроматографе с пламенно-ионизационным детектором [10]. Сумму примесей определяли методом ВЭЖХ на жидкостном хроматографе с УФ-детектором. Использовали колонку размером 250 x 4,6 мм, заполненную силикагелем октадецилсилильным для хроматографии (размер частиц – 5 мкм). Подвижная фаза – смесь ацетонитрила и воды в соотношении 4 : 1. Скорость подвижной фазы – 1,0 мл/мин, детектирование осуществляли при длине волны 280 нм, температура колонки – 25°C. Содержание суммы примесей в фармацевтической субстанции должно быть не более 3 %. Для определения показателя «Потеря в массе при высушивании» субстанцию бутаминафена сушили в вакуум-сушильном шкафу при температуре (80±1)°C и остаточном давлении, не превышающем 0,7 кПа (8 мм рт. ст.) в течение 4 часов. Допускается потеря в массе не более 2 %.

При изучении токсичности и противовирусной активности субстанции растворяли в бидистиллированной воде для получения исходного раствора (с добавлением 10% спирта этилового для водонерастворимой субстанции бутаминафена) с концентрацией 5 мг/мл. Последующие разведения готовили на среде поддержки культур клеток.

Пороговое значение токсичности субстанций определяли на монослойных культурах клеток первичных фибробластов эмбрионов кур (ФЭК) и рабдомиосаркомы человека (RD). Монослойную культуру ФЭК выращивали с использованием гемогидролизата с добавлением 10% сыворотки крови

крупного рогатого скота (оба препарата производства предприятия «Диалек»), культуру клеток RD – с использованием среды 199 (Sigma) с добавлением 10% сыворотки крови эмбрионов крупного рогатого скота. После формирования сплошного монослоя клетки отмывали от ростовой среды и покрывали средой поддержки (среда 199), содержащей различные концентрации исследуемых веществ (двукратный шаг разведений). После 48–72 ч инкубации при температуре 37°C оценивали состояние монослоя клеток по морфологии при малом увеличении микроскопа ($\times 80$). Максимальную концентрацию веществ, в присутствии которой отсутствовали грубые изменения клеток, принимали как максимальную переносимую (толерантную) концентрацию (МПК). Дополнительную информацию о состоянии клеток получали в ходе выполнения экспериментов по испытанию противовирусных свойств методом редукции бляшек, где индикатором жизнеспособности клеток (ФЭК) служило равномерное прокрашивание монослоя витальным красителем (нейтральный красный, Sigma), включенным в состав наносимого на клетки питательного покрытия.

Противовирусные свойства бутамина, ацикловира и ц-ЦМФ изучали в экспериментах на культурах клеток ФЭК и RD с вирусом герпеса простого I типа (ВГП-1, штамм 1С, чувствительный к действию ацикловира). Исследования выполняли методом редукции бляшек на культуре ФЭК и методом оценки цитопатического эффекта (ЦПЭ) на культуре клеток RD. Монослойные культуры клеток, выращенные во флаконах, отмывали от ростовой среды, инфицировали 0,01–0,001 бляшкообразующих единиц (БОЕ) или 50% тканевых цитопатогенных инфицирующих доз (ТЦИД₅₀) на 1 клетку (БОЕ/клетка или ТЦИД₅₀/клетка) вирусов путем нанесения на клетки разведения вирусосодержащей суспензии в объеме 0,1 мл на 1 ч при температуре 37°C. Затем жидкость удаляли и клетки покрывали агаровым покрытием на основе среды 199 (Sigma) или средой поддержки (среда 199), содержащими различные концентрации субстанций исследуемых средств. Для каждой из концентраций исследованных субстанций использовали 2–4 флакона с культурой клеток. Подробно использованные методы описаны ранее [11, 12]. Критерием наличия противовирусного действия считали различия в титре вируса в сравнении с контролем. Обработку полученных данных выполняли общепринятыми в вирусологии методами определения числа инфекционных единиц, Рида и Менча, статистики для малых значений n

в несгруппированном ряду данных [13, 14]. Концентрации действующих веществ, подавляющие репродукцию вируса на 50% (ЕС₅₀) и 90% (ЕС₉₀), а также доверительный интервал их значений при 95% вероятности (I₉₅) вычисляли с использованием компьютерной программы, основанной на пробит-анализе и взвешенной линейной регрессии [15]. Отношения МПК/ЕС₅₀ и МПК/ЕС₉₀ использовали в качестве величин, свидетельствующих о широте диапазона активных нетоксичных концентраций вещества.

При исследовании комбинаций бутамина, ацикловира, бутамина и ц-ЦМФ характер эффекта сочетания (синергическое, аддитивное, индифферентное или антагонистическое действие) определяли на основании фракционного индекса ингибирования (ФИИ = (ЕС₅₀ вещества А в комбинации/ЕС₅₀ вещества А отдельно) + (ЕС₅₀ вещества В в комбинации/ЕС₅₀ вещества В отдельно)), значения которого менее 0,9 расценивали как свидетельство синергизма действия; 1,0 – как аддитивный эффект; от 1,1 до 1,9 – как индифферентный эффект и 2,0 – как антагонизм действия [16].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты химического анализа субстанций ацикловира, ц-ЦМФ и бутамина указанных серий приведены в таблице 1. Согласно полученным данным, субстанции соответствовали требованиям НД и могли быть использованы в дальнейшем эксперименте.

При определении порогового значения токсичности субстанций ориентировались на значения МПК. Нетоксичными для культур клеток оказались субстанции ацикловира и ц-ЦМФ (МПК > 1 600 мкг/мл). Значительно более низкое значение МПК имела субстанция бутамина (25 мкг/мл). Пороговое значение токсичности исследованных средств для эмбриональных культур клеток птиц (ФЭК) и трансформированных клеток млекопитающих (RD) практически не различалось.

Полученные значения МПК субстанций использовали в дальнейшем для вычисления показателей, свидетельствующих о широте специфической противовирусной активности.

Согласно данным, полученным при исследовании противовирусной активности субстанций ацикловира, ц-ЦМФ и бутамина, наиболее высокой противовирусной активностью в отношении ВГП-1 обладала субстанция ацикловира (таблица 2).

Несколько менее выраженную, однако

Таблица 1 – Основные показатели качества ацикловира, ц-ЦМФ и бутаминафена
($X_{cp} \pm Sx_{cp}$; $P=0,95$, $n=6$)

Фармацевтическая субстанция	Показатели качества(допустимые пределы)		
	Количественное содержание, %	Вода/потеря в массе при высушивании, %	Примеси, %
Ацикловир серия А041213	99,8 \pm 0,028 в пересчете на безводное вещество (98,0 % -101,0 %); гуанина – 0,2 \pm 0,002 (допустимый предел не более 0,7 %)	Вода – 4,84 \pm 0,038 (норма - не более 6,0 %)	Сумма сопутствующих примесей – менее 1,0*
ц-ЦМФ серия 010705	99,2 \pm 0,033 в пересчете на сухое вещество (98,0 %-101,0 %)	Потеря в массе при высушивании – 2,06 \pm 0,02 (норма - не более 3,0 %)	Сопутствующие примеси – менее 2,0*
Бутаминофен серия 020205	98,3 \pm 0,05 в пересчете на сухое вещество (95,0 %-102,0 %)	Потеря в массе при высушивании – 0,24 \pm 0,003 (норма - не более 2,0 %)	Сумма примесей – 1,83 \pm 0,003 (норма - не более 3,0 %)

Примечание: *- критерии приемлемости: на хроматограмме раствора стандартного образца (РСО) должно быть четко видно пятно; на хроматограмме испытуемого раствора величина удерживания R_f пятна должна быть равной R_f пятна РСО аналогичной концентрации

Таблица 2 - Вирусингибирующие свойства субстанций ацикловира, ц-ЦМФ и бутаминафена

Фармацевтическая субстанция	Культура клеток			
	ФЭК		RD	
	EC ₅₀ (I ₉₅) EC ₉₀ (I ₉₅), мкг/мл	МПК/ЕС ₅₀ МПК/ЕС ₉₀	EC ₅₀ (I ₉₅) EC ₉₀ (I ₉₅), мкг/мл	МПК/ЕС ₅₀ МПК/ЕС ₉₀
Ацикловир	0,08 (0,10 \div 0,07) 0,23 (0,27 \div 0,20)	>20 000 >6 956	0,23 (2,7 \div 0,002) 4,2 (47,9 \div 0,37)	>6 956 >381
ц-ЦМФ	0,27 (4,1 \div 0,02) 3,4 (50,1 \div 0,23)	>5 925 >471	2,2 (3,2 \div 1,5) 15,5 (23,0 \div 10,5)	>727 >103
Бутаминофен	8,1 (10,7 \div 6,1) 59,1 (78,4 \div 44,5)	3,1 0,4	11,7 (13,2 \div 10,4) 30,4 (38,5 \div 24,0)	2,1 0,8

также высокую противовирусную активность проявила субстанция ц-ЦМФ. Обе субстанции, ацикловира и ц-ЦМФ, характеризовались наличием большого диапазона концентраций с подавлением репродукции ВПП-1 более чем на 1 lg (в 10 раз). Об этом свидетельствовали высокие значения отношений МПК/ЕС₉₀. Субстанция бутаминафена, согласно полученным данным, обладала слабой противовирусной активностью. Для этого средства характерно отсутствие широкого диапазона концентраций полного подавления репродукции вируса, имеющего место в случае использования ацикловира и ц-ЦМФ.

Различие результатов, полученных в исследовании на разных культурах клеток, объяснялось в основном использованными

методами.

Противовирусные свойства сочетаний субстанций бутаминафена и ацикловира, а также субстанций бутаминафена и ц-ЦМФ в отношении ВПП-1 были определены в сравнительном исследовании на культуре клеток RD (таблица 3). При этом исследовали субстанции каждого из средств в необходимом диапазоне концентраций как индивидуально, так и с добавлением одной фиксированной концентрации субстанции второго средства. Сочетания субстанций ацикловира и бутаминафена, а также ц-ЦМФ и бутаминафена исследовали в отдельных экспериментах, выполненных в разное время. В связи с этим значения эффективных концентраций бутаминафена в соответствующих строках таблицы разли-

Таблица 3 - Вирусингибирующие свойства сочетаний субстанций ацикловира и бутаминофена и ц-ЦМФ и бутаминофена

Сочетания фармацевтических субстанций	Противовирусные свойства		
	EC ₅₀ (I ₉₅), мкг/мл	EC ₉₀ (I ₉₅), мкг/мл	ФИИ
Сочетание ацикловир + бутаминофен			
Ацикловир	0,23 (2,7÷0,002)	4,2 (47,9÷0,37)	0,02
АЦВ + 3 мкг/мл бутаминофена	0,003 (0,008÷0,001)	0,51 (1,3÷0,20)	
Бутаминофен	11,7 (13,2÷10,4)	30,4 (38,5÷24,0)	
Бутаминофен + 1,5 мкг/мл ацикловира	0,04 (0,17÷0,08)	3,15 (14,6÷0,68)	
Сочетание ц-ЦМФ + бутаминофен			
ц-ЦМФ	2,2 (3,2÷1,5)	15,5 (23,0÷10,5)	0,46
ц-ЦМФ + 3 мкг/мл бутаминофена	0,4 (2,3÷0,06)	7,1 (44,8÷1,1)	
Бутаминофен	4,6 (5,0÷4,3)	8,9 (9,5÷8,3)	
Бутаминофен + 3 мкг/мл ц-ЦМФ	1,3 (1,4÷1,2)	2,3 (2,5÷2,1)	

чаются.

Установлено увеличение противовирусного действия для всех исследованных сочетаний субстанций. Об этом свидетельствовали вычисленные значения EC₅₀ и EC₉₀. В частности, EC₅₀ и EC₉₀ субстанции бутаминофена в сочетании с субстанцией ацикловира уменьшились в 292,5 и 9,6 раза, EC₅₀ и EC₉₀ субстанции ацикловира в сочетании с субстанцией бутаминофена – в 76,7 и 8,2 раза, соответственно. В свою очередь, EC₅₀ и EC₉₀ субстанции бутаминофена в сочетании с субстанцией ц-ЦМФ уменьшились в 3,5 и 3,9 раза, EC₅₀ и EC₉₀ субстанции ц-ЦМФ в сочетании с субстанцией бутаминофена – в 5,5 и 2,2 раза соответственно. Вариабельность показателей противовирусного действия бутаминофена в разных экспериментах может быть связана, прежде всего, с плохой растворимостью в воде.

Полученные данные свидетельствовали о возможности снижения количества активно действующих веществ в комбинированной лекарственной форме без потери эффективности. Количественные соотношения субстанций для суммации и усиления противовирусного действия могут быть различными, за исключением концентраций, находящихся ниже минимальных пороговых значений (ниже EC₅₀, определенных для сочетаний веществ).

Вычисленные значения ФИИ для сочетаний субстанций бутаминофена с ацикловиrom и бутаминофена с ц-ЦМФ составили

0,02 и 0,46, соответственно.

Таким образом, при выполнении изучения противовирусной активности сочетаний субстанций бутаминофена и ацикловира, а также бутаминофена и ц-ЦМФ установлено синергическое противовирусное действие. Полученные данные свидетельствовали о возможности снижения количества активно действующих веществ в комбинированных лекарственных формах бутаминофена с ацикловиrom и бутаминофена с ц-ЦМФ до 2 и более раз без потери эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Выполнено сравнительное определение степени противовирусной активности сочетаний бутаминофена, ацикловира, ц-ЦМФ.

2. Установлен синергизм противовирусного действия сочетаний этих фармацевтических субстанций.

3. Экспериментально подтверждена возможность снижения количества действующих веществ в комбинированной лекарственной форме до 2 и более раз для комбинаций субстанций бутаминофена с ацикловиrom и бутаминофена с ц-ЦМФ.

SUMMARY

T.V. Truhacheva, O.V. Savinova, N.I. Pavlova,
L.V. Diyachkova, E.I. Boreko
COMPARATIVE STUDY

OF THE SPECIFIC ANTIVIRAL
ACTIVITY OF COMBINATIONS
OF ACYCLOVIR,
CYCLOCITIDINMONOPHOSPHATE
AND BUTAMINOPHEN AGAINST HERPES
SIMPLEX VIRUS

The comparative study of the degree of the antiviral activity of combinations of acyclovir, cyclocitidinmonophosphate (a modified nucleoside), butaminophen against strain of the herpes simplex virus.

The synergistic action of butaminophen in combinations with acyclovir or cyclocitidinmonophosphate was established.

The data obtained provide the experimental basis for the development of new combined antiherpetic ointments with enhanced antiviral activity. The clinical usage of such formulations will prevent the development of the drug resistance of the herpes virus. It is particularly important in case of chronic recurrent diseases.

Keywords: herpes simplex virus, drug resistance, acyclovir, nucleoside, butaminofen, synergism, resistance.

ЛИТЕРАТУРА

- Исаков, В.А. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей / В.А. Исаков, С.Б. Рыбалкин, М.Г. Романцов. – СПб., 2006. – 96 с.
- Справочник Видаль. Лекарственные препараты в Беларуси: Справочник / М.: АстраФармСервис, 2007. – С. 192.
- Лекарственные средства РУП «Белмедпрепараты»: Справочник / С.В. Шляхтин [и др.]; под ред. Т.В. Трухачевой. – 5-ое изд. – Минск, 2011. – С. 91 – 92, 111 – 112, 431 – 434.
- Трухачева, Т.В. Современные отечественные лекарственные средства для этиотропной терапии герпесвирусной инфекции. Сообщение 1. Ацикловир и бутаминофен / Т.В. Трухачева [и др.] // Вестник фармации. – 2007. – №1 (35). – С. 53 – 66.
- Современные отечественные лекарственные средства для этиотропной терапии герпесвирусной инфекции. Сообщение 2 / Т.В. Трухачева [и др.] // Вестник фармации. – 2007. – №2 (36). – С. 54 – 63.
- Противовирусное средство для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса: пат: 6503 Республика Беларусь: МПК7, А 61К 31/05, А 61Р 31/22 / Андреева О.Т [и др.]; заявитель ОАО «Белмедпрепараты»; Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (ВУ) - №а20000964; заявл. 25.10.2000; опубл. 30.09.2004//Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал.уласнаці. – 2004. – №3 (42). – С. 98.
- Средство против вируса герпеса: пат: 6594 Республика Беларусь: МПК7, А 61К 31/05, А 61Р 31/22 / Андреева О.Т [и др.]; заявитель ОАО «Белмедпрепараты»; Учреждение БГУ «Научно-исследовательский институт физико-химических проблем» (ВУ) - №а20000963; заявл. 25.10.2000; опубл. 30.12.2004//Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал.уласнаці. – 2004. – №4 (43). – С. 104.
- Противовирусное средство: пат: 11470 Республика Беларусь: МПК(2006), А 61К 31/7042, А 61К 31/66 / Трухачева Т.В [и др.]; заявитель РУП «Белмедпрепараты» (ВУ) - №а20070194; заявл. 23.02.2007; опубл. 30.10.2008//Афіцыйны бюл. / Нац. Цэнтр інтэлектуал.уласнаці. – 2008. – № 6 (65). – С. 66.
- Галегов, Г.А. Ингибирование репродукции штаммов вируса герпеса простого типа 1 с лекарственной устойчивостью / Г.А. Галегов, В.Л. Андреева // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 5 – 9.
- Государственная фармакопея Республики Беларусь: офиц. изд-ние: в 3 т. / Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; под общей ред. Г.В. Годовальникова. – Минск: МПРТК полиграфии, 2006. – Т.1. – 656 с.
- Хмара, М.Е. Предпосылки сочетанного применения ацикловира и метронидазола для терапии хронического герпетического энцефалита (экспериментальные исследования и клинические наблюдения) / М.Е. Хмара, Е.И. Бореко, И.И. Протас // Медицинская панорама. – 2005. – № 9. – С. 30 – 33.
- Савинова, О.В. Использование новых производных бетулина в комбинации с ремантадином для ингибирования репродукции вируса гриппа / О.В. Савинова, Н.И. Павлова, Е.И. Бореко // Антибиотики и химиотерапия. – 2009. – Т. 54, № 5 – 6. – С. 16 – 20.
- Семенов, Б.Ф. Некоторые статистические методы, используемые при обработке результатов вирусологических исследований: Руководство по лабораторной диагностике вирусных и риккетсиозных болезней / Б.Ф. Семенов; под ред. П.Ф. Здродовского и М.И. Соколова. – М.: Медицина, 1965. – С. 208 – 218.
- Рокицкий, П.Ф. Биологическая статистика. / П.Ф.Рокицкий. – Минск: Вышэйшая школа, 1973. – 326 с.
- Fung, K.P. A computer program in Basic for estimation of ED50 and LD50 / K.P. Fung // Computers in Biology and Medicine. – 1989. – Vol. 19, № 2. – P. 131 – 135.
- Janz, C. Combined interaction of

antiherpes substances and interferon beta on the multiplication of herpes simplex virus / C. Janz, R. Wigand // Arch. Virol. – 1982. – Vol. 73. – P. 135 – 143.

Адрес для корреспонденции:

*220007, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Фабрициуса, 30,
РУП «Белмедпрепараты»,
тел. (017)2203927, факс (017)2203142,
e-mail: gls@belmedpreparaty.com,
Дьячкова Л.В.*

Поступила 11.03.2011 г.